

Europäisches Patentamt **European Patent Office**

Office européen des brevets



EP 0 564 620 B1 (11)

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

- (45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung: 03.03.1999 Patentblatt 1999/09
- (21) Anmeldenummer: 92921537.4
- (22) Anmeldetag: 17.10.1992

- (51) Int. Cl.6: A61K 39/00, C12N 1/14 // (C12N1/14, C12R1:645)
- (86) Internationale Anmeldenummer: PCT/EP92/02391
- (87) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/07894 (29.04.1993 Gazette 1993/11)

(54) DERMATOMYKOSE-VAKZINE

DERMATOMYCOSIS VACCINE VACCINS CONTRE LES DERMATOMYCOSES

- (84) Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL SE
- (30) Priorität: 21.10.1991 SU 5006861
- (43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: 13.10.1993 Patentblatt 1993/41
- (73) Patentinhaber: **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH** 55216 Ingelheim (DE)
- (72) Erfinder:
 - · POLYAKOV, Igor, Dimitriesich Moskau, 115682 (RU)
 - IVANOVA, Ludmilla Moskau, 115682 (RU)

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A- 0 393 371 SU-A- 1 177 972

- BIOLOGICAL ABSTRACTS vol. 81, no. 1, 1986. Philadelphia, PA, US; abstract no. 4165, A. SARKISOV 'SPECIFIC PROPHYLAXIS OF TRICHOPHYTOSIS IN ANIMALS.' Seite AB-467;
- BIOLOGICAL ABSTRACTS vol. 92, no. 11, 1, Dezember 1991, Philadelphia, PA, US; abstract no. 124650, J. WAWRZKIEWICZ ET AL. 'MONOVALENT AND COMBINED INACTIVATED (KILLED) VACCINES IN THE PROPHYLAXIS OF TRICHOPHYTOSIS OF BREEDING FOXES.' Seite AB-556;

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Bereitstellung von Impfstoffen und ihre Verwendung zur Herstellung von Mitteln zur spezifischen Prävention und Behandlung von Dermatomykosen.

[0002] Dermatomykosen an Tieren sind anthropozoonotische Krankheiten der Haut und der damit verbundenen Gewebe. Klinische Symptome sind durch Haarverlust in den betroffenen Bereichen, Hyperämie, schuppenartigen und Asbest-artigen Schorf gekennzeichnet. Entzündungen gehen oft einher mit Suppuration. Außerdem sind Dermatomykosen oft durch lokale Infektionen der Haut gekennzeichnet.

[0003] Dermatomykosen an Tieren besitzen eine beträchtliche sozioökonomische Bedeutung. Erkrankte Tiere benötigen eine langandauernde Behandlung und können die Infektion sowohl auf Tiere als auch auf Menschen übertragen. [0004] Bis jetzt werden Dermatomykosen durch die Verwendung verschiedenster Medikamententypen behandelt, die lokal auf die betroffenen Bereiche der Haut aufgetragen werden. Sie schließen die Salben YaM, Yuglon (1) und eine Vielzahl anderer Salben, Einreibemittel, Lösungen und andere Substanzen ein, die fungizide und fungistatisch wirkende Mittel enthalten.

15 [0005] Die Nachteile solcher Behandlungen sind:

ihre geringe Effiktivität;

20

- sie setzen die Anwendung von Quarant\u00e4ne-Ma\u00dfnahmen und die Desinfektion der Bereiche voraus, in denen die Tiere leben (Aufzuchtst\u00e4lle, Tiergehege, Farmen, Zoos, Zirkusse, usw.);
- sie sind kostenintensiv im Hinblick auf die Medikamente und die Tierarztbehandlung
 - sie werfen Probleme bei der Ruhigstellung der Tiere auf (wilde Tiere in K\u00e4figen).

[0006] Später wurden Impfstoffe zur Behandlung der Trichophytie an Rindern (UdSSR Patent Nr. 268593, 1970), Pelztieren und Kaninchen (UdSSR Patent Nr. 835446, 1980), Kamelen (UdSSR Patent Nr. 1190574, 1985) und andere entwickelt.

[0007] Ein Impfstoff zur Prävention und für die Behandlung von Trichophytie in Pferden wurde ebenfalls bereits früher entwickelt: S-P-I (UdSSR Patent Nr. 548947, 1976)(2).

[0008] Der S-P-I-Impfstoff enthält den Vakzine-Stamm Trichophyton equinum Nr. 2251/71, hinterlegt beim "USSR All-Union State Scientific Control Institute of Veterinary Preparations", der in Agar/Bierwürze für 20 bis 25 Tage bei einer Temperatur von 26 bis 28°C angezogen wird. Die Pilzmasse wird dann von der Oberfläche abgehoben, mit sterilem, destilliertem Wasser gemischt, homogenisiert und die Konzentration an Zellen auf 600 bis 900 Millionen pro Milliliter eingestellt. Das Homogenat wird dann in eine separate Flasche überführt und mit einer Mischung, die 2 bis 8 % Gelantine (Gelatose) und 10 bis 40 % Sucrose enthält, im Verhältnis 1:1 (+/- 25 %) stabilisiert und dann lyophilisiert.

[0009] Für prophylaktische und therapeutische Zwecke wird der Impfstoff in das Muskelgewebe des Nackenbereiches von jungen und ausgewachsenen Pferden in Zwei Dosen von 1 bis 2 cm³ in Abhängigkeit vom Alter des Pferdes in einem Intervall von 10 bis 14 Tagen injiziert. Zur Therapie werden doppelte Dosen verwendet.

[0010] Impfstoffe, die nach dieser Methode erhalten werden, besitzen den Nachteil, daß sie keine Immunität gegen Mikrosporie und Trichophytie vermitteln, die durch andere Agentien verursacht werden. Es muß auch berücksichtigt werden, daß Gebiete, in denen Lebendvakzine verwendet werden, zu spezifischen Krankheitsherden werden können,

in denen Kulturen der Impfstoff-Stämme zu bestimmten Zeiten gebildet werden. Impfstoff-Stämme besitzen eine Restvirulenz. Falls Haustierspezies in häufigem Kontakt mit Menschen kommen, ist das Auftreten solcher spezifischer Herde nicht akzeptierbar.

[0011] "Die EP 393371 zitiert allgemein 22 Dermatophyten-Spezies aus dem "Medical Mycology Handbook", Campbell and Stewart, 1980, als Erreger von Dermatomykosen. Epizootische Kulturen dieser Dermatophyten-Spezies sollen in Flüssigmedium kultiviert, mit Formalin inaktiviert, anschließend homogenisiert und mit einem Adjuvant versetzt als Vakzine verwendet werden können.

[0012] Als Arbeitsbeispiel für eine monovalente Vakzine wird eine inaktivierte M. canis Kultur angegeben. Als Arbeitsbeispiel für polyvalente Vakzine werden zwei, ebenfalls M. canis enthaltende, trivalente Vakzine, bestehend aus den mit Formalin inaktivierten, homogenisierten epizootischen Dermatophyten M. canis, M. gypseum und T. mentagrophytes, oder M. canis, M. gypseum und einer nicht näher definierten Spezies der Gattung Alternaria, beschrieben.

[0013] Weitere polyvalente Vakzine auf der Basis vorteilhafter Kombinationen epizootischer Stämme, werden in der EP 393 371 nicht beschrieben."

[0014] Die vorliegende Erfindung stellt nun universale Tot-Impfstoffe zur spezifischen Behandlung und Prävention von Dermatomykosen an Tieren und entsprechende immunogene Pilzstämme zur Verfügung.

[0015] Die Erfindung wurde durch die Verwendung folgender Pilzstämme als Impfstoffstämme verwirklicht. <u>Trichophyton verrucosum</u> Nr. VKPGF-931/410), <u>T. mentagrophytes</u>, insbesondere <u>T. mentagrophytes</u> Nr. VKPGF-930/1032, <u>T. equinum</u>, insbesondere <u>T. equinum</u> Nr. VKPGF-929/381,

Microsporum canis, insbesondere M. canis Nr. VKPGF-928/1393, M. canis var. obesum, insbesondere M. canis

var. obesum Nr. VKPGF-727/1311, M. canis var. distortum, insbesondere M. canis var. distortum Nr. VKPGF-728/120, M. gypseum, insbesondere M. gypseum Nr. VKPGF-729/59. Impfstoffe können durch verschiedene Kombinationen von antigenem Material der oben genannten Stämme und einem geeigneten Träger hergestellt werden.

[0016] Eine bevorzugte Kombination ist dabei <u>Trichopyhton verrucosum</u> Nr. VKPGF-931/410, <u>Trichophyton mentagrophytes</u> Nr. VKPGF-930/1032, <u>Trichophyton equinum</u> Nr. VKPGF-551/68, <u>Microsporum canis</u> Nr. VKPGF-928/1393, <u>Microsporum canis var. obesum</u> Nr. VKPGF-727/1311, <u>Microsporum canis var. distortum</u> Nr. VKPGF-728/120 und <u>Microsporum gypseum</u> Nr. VKPGF-729/59 in Frage, insbesondere für Hund, Katze und Pferd.

[0017] Eine bevorzugte Kombination an Impfstoffstämmen ist auch <u>Trichophyton verrucosum</u> Nr. VKPGF-931/410, <u>Trichophyton mentagrophytes</u> Nr. VKPGF-920/1032 und <u>Trichophyton sarkisovii</u> Nr. VKPGF-551/68, insbesondere für die Anwendung bei Rindern.

[0018] Das antigene Material kann ein einzelnes Antigen von mindestens einem, insbesondere von allen der oben genannten Dermatophyten oder einer Vielzahl von Antigenen umfassen, solange eine ausreichende Immunantwort stimuliert wird, die eine Resistenz gegen eine Dermatophyteninfektion bewirkt. Antigenes Material für eine solche Verwendung kann mit aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden, z.B. Homogenisation der genannten Dermatophyten oder Teilen der Dermatophyten, Fraktionierung von Dermatophytenpräparationen, Produktion von antigenen Dermatophytenmaterial durch rekombinante DNA Technologie usw. Bevorzugt kann homogenisiertes Kulturmaterial mit 40 bis 120 Millionen, bevorzugt 90 Millionen Mikrokonidien verwendet werden.

[0019] Geeignete physiologisch akzeptable Träger für die Verabreichung der Impfstoffe sind aus dem Stand der Technik bekannt und können Puffer, Gele, Mikropartikel, implantierbare Feststoffe, Lösungen und andere Adjuvantien umfassen.

[0020] Zur Abtötung der Dermatophyten kann Thiomersal C₉H₉O₂SNaHg), Formaldehyd oder 2-Propyolacton verwendet werden.

[0021] Zur Herstellung eines Impfstoffes kann zum Beispiel folgendermaßen vorgegangen werden:

[0022] Kulturen der Stämme werden in einer wäßrigen Lösung mit 0,2 bis 2,0 % fermentiertem, hydrolysiertem Muskelprotein (FGM-s), 5 bis 12 % Glukose und 0,1 bis 1,2 % Hefeextrakt homogenisiert. Die Konzentration der Mikrokonidien wird auf 40 bis 120 Millionen pro Milliliter eingestellt und die Mischung nach 1 bis 2 Tagen mit z.B. mit Thiomersal (C₉H₉O₂SNaH_g) im Verhältnis 1:10000 bis 1:25000, oder einer anderen aus dem Stand der Technik bekannten Substanz inaktiviert. Die resultierende Suspension wird verpackt und ist fertig zur Verwendung an Tieren.

[0023] Die Herstellung der Impfstoffe, die jeweilige Dosis und Form der Verabreichung zur Prävention und therapeutischen Behandlung sind in Beispiel 1 bis 3 erläutert.

[0024] Die Erfindung erlaubt nun die Bereitstellung eines inaktivierten Impfstoffes, der die Wahrscheinlichkeit der Reinfektion herabsetzt und außerdem ein hohes Maß an Immunogenität verleiht. Im Gegensatz zu den bekannten Impfstoffen verleiht der erfindungsgemäße Impfstoff in der Praxis Immunität gegen alle wichtigen Ursachen von Dermatomykosen an Tieren.

35 [0025] Kurz zusammengefaßt bietet der erfindungsgemäße Impfstoff folgende Vorteile:

- er etabliert in vielen Spezies von krankheitsanfälligen Tieren Immunität nach intramuskulärer Injektion,
- er etabliert Immunität gegen praktisch alle Ursachen von Dermatomycosen in Tieren,
- er besitzt stabile immunogene Eigenschaften,
- er kann auf einfache Weise hergestellt werden,

50

55

 er besitzt einen kompletten Satz an Exo- und Endoantigenen von Dermatophyten Kulturen und zeigt keine Nebenreaktionen in Tieren.

[0026] Der Impfstoff wurde erfolgreich an über 500 Tieren verschiedener Spezies, vornehmlich in betroffenen Gebieten, getestet.

[0027] Die Stämme, die zur Produktion des Impfstoffes benutzt werden, sind hinterlegt bei der "All-Union Collection of Pathogenic Fungi within the USSR, Ministry of Health Centre for Deep Mycoses" in Leningrad sowie bei der "DSM - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen", Mascheroder Weg 1B, W-3300 Braunschweig, Deutschland.

* VKPG: Vsesoyuznaya kollektsiya patogennykh gribov (All-Union Collection of Pathogenic Fungi) F : Fungi Ihre Charakteristika werden im folgenden aufgeführt:

TRICHOPHYTON VERRUCOSUM, Nr. VKPGF-931/410

[0028] Der Stamm wurde bei der DSM - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Mascheroder
 Weg 1B, W-3300 Braunschweig, Deutschland, am 01.10.1992 unter dem Aktenzeichen DSM 7277 hinterlegt.
 [0029] Der Stamm wurde mit Hilfe gerichteter Selektion basierend auf Sporenproduktion und Attenuation des epizoo-

tischen Stammes Nr. 410, erhalten, der im Jahre 1978 an einem Hirsch gefunden wurde. Der Stamm wurde mit Hilfe des Rebell-Taplin-Schlüssels (Rebell, G., Taplin, D.: Dermatophytes, their recognition and identification, 1978) und nach Kashkin, P.N. et al. (Opredelitel patogennykh, toksigenykh vrednykh dlya cheloveka gribov, 1979) identifiziert.

[0030] Die biologischen Eigenschaften des Stammes sind in Tabelle 1 beschrieben.

[0031] Stamm-Nr. VKPGF-931/410 unterscheidet sich vom epizootischen Stamm durch sein schnelleres Wachstum in Nährmedium, die enorme Produktion von Mikrokonidien, eine geringere Virulenz und die Abwesenheit einer Reaktion mit seinen Antigenen.

TRICHOPHYTON MENTAGROPHYTES, Nr. VKPGF-930/1032

10

[0032] Der Stamm wurde bei der DSM - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Mascheroder Weg 1B, W-3300 Braunschweig, Deutschland, am 01.10.1992 unter dem Aktenzeichen DSM 7279 hinterlegt.

[0033] Der Stamm wurde mit Hilfe gerichteter Selektion basierend auf Sporenproduktion und Attenuation des epizootischen Stammes Nr. 1032 erhalten, der an einem Pferd im Jahre 1985 gefunden wurde. Der Stamm wurde wie oben angegeben identifiziert (Rebell, Taplin, loc. cit. und Kashkin, loc. cit.). Die biologischen Eigenschaften sind in Tabelle 2 beschrieben.

[0034] Der Stamm Nr. VKPGF-930/1032 unterscheidet sich vom epizootischen Stamm durch sein schnelleres Wachstum in Nährmedium, die enorme Produktion an Mikrokonidien, die geringere Virulenz und die Abwesenheit einer Reaktion mit seinen Antigenen.

20

TRICHOPHYTON EQUINUM, Nr. VKPGF-929/381

[0035] Der Stamm wurde bei der DSM - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Mascheroder Weg 1B, W-3300 Braunschweig, Deutschland, am 01.10.1992 unter dem Aktenzeichen DSM 7276 hinterlegt.

[0036] Der Stamm wurde mit Hilfe gerichteter Selektion basierend auf Sporenproduktion und Attenuation des epizootischen Stammes Nr. 381 erhalten, der im Jahre 1986 an einem Pferd gefunden wurde. Er wurde wie oben angegeben identifiziert (Rebell, Tablin, loc. cit. und Kashkin, loc. cit.). Die biologischen Eigenschaften des Stammes sind in Tabelle 3 beschrieben.

[0037] Der Stamm Nr. VKPGF-929/381 unterscheidet sich vom epizootischen Stamm durch sein schnelleres Wachstum in Nährmedium, eine geringere Virulenz und die Abwesenheit einer Reaktion mit seinen Antigenen.

MICROSPORUM CANIS, Nr. VKPGF-928/1393

[0038] Der Stamm wurde bei der DSM - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Mascheroder Weg 1B, W-3300 Braunschweig, Deutschland, am 01.10.1992 unter dem Aktenzeichen DSM 7281 hinterlegt.

[0039] Der Stamm wurde mit Hilfe gerichteter Selektion basierend auf Sporenproduktion und Attenuation des epizootischen Stammes Nr. 1393 erhalten, der im Jahre 1988 an einer Katze gefunden wurde. Der Stamm wurde wie oben angegeben identifiziert (Rebell, Taplin, loc. cit. und Kashkin, loc. cit.). Die biologischen Eigenschaften des Stammes sind in Tabelle 4 beschrieben.

[0040] Der Stamm Nr. VKPGF-928/1393 unterscheidet sich vom epizootischen Stamm durch sein schnelleres Wachstum in N\u00e4hrmedium, die enorme Kapazit\u00e4t Sporen zu tragen, eine geringere Virulenz und die Abwesenheit einer Reaktion mit seinen Antigenen.

MIKROSPORUM CANIS VAR, OBESUM, NR. VKPGF-727/1311

45

[0041] Der Stamm wurde bei der DSM - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Mascheroder Weg 1B, W-33oo Braunschweig, Deutschland, am 01.10.1992 unter dem Aktenzeichen DSM 7280 hinterlegt.

[0042] Der Stamm wurde mit Hilfe gerichteter Selektion basierend auf Sporenproduktion und Attenuation des epizootischen Stammes Nr. 1311 erhalten, der im Jahre 1986 an einem Tiger gefunden wurde. Der Stamm wurde wie oben angegeben identifiziert (Rebell, Taplin, loc. cit. und Kashkin, loc. cit.). Die biologischen Eigenschaften des Stammes sind in Tabelle 5 beschrieben.

[0043] Stamm Nr. VKPGF-727/1311 unterscheidet sich vom epizootischen Stamm durch sein schnelleren Wachstum in Nährmedium, die enorme Kapazität Sporen zu tragen, die geringere Virulenz und die Abwesenheit einer Reaktion mit seinen Antigenen.

55

MIKROSPORUM CANIS VAR. DISTORTUM, NR. VKPGF-728/120

[0044] Der Stamm wurde bei der DSM - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Mascheroder

Weg 1B, W-3300 Braunschweig, Deutschland, am 01.10.1992 unter dem Aktenzeichen DSM 7275 hinterlegt.

[0045] Der Stamm wurde mit Hilfe gerichteten Selektion basierend auf Sporenproduktion und Attenuation des epizootischen Stammes Nr. 120 erhalten, die im Jahre 1987 an einem schwarzen Panther gefunden wurde. Der Stamm wurde wie oben angegeben identifiziert (Rebell, Taplin, loc. cit. und Kashkin, loc. cit.). Die biologischen Eigenschaften des Stammes sind in Tabelle 6 angegeben.

[0046] Stamm Nr. VKPGF-728/120 unterscheidet sich von dem epizootischen Stamm durch sein schnelleres Wachstum in Nährmedium, die enorme Produktion von Mikrokonidien, die geringere Virulenz und die Abwesenheit einer Reaktion mit seinen Antigenen.

MICROSPORUM GYPSEUM, Nr. VKPGF-729/59

25

30

35

40

45

50

55

[0047] Der Stamm wurde bei der DSM - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Mascheroder Weg 1B, W-3300 Braunschweig, Deutschland, am 01.10.1992 unter dem Aktenzeichen DSM 7274 hinterlegt.

[0048] Der Stamm wurde mit Hilfe gerichteter Selektion basierend auf Sporenproduktion und Attenuation des epizootischen Stammes Nr. 59 erhalten, der im Jahre 1985 an einem Pferd gefunden wurde. Der Stamm wurde wie oben angegeben identifiziert (Rebell, Taplin, loc. cit. und Kashkin, loc. cit.). Die biologischen Eigenschaften des Stammes sind in Tabelle 7 beschrieben.

[0049] Der Stamm Nr. VKPGF-729/59 unterscheidet sich von dem epizootischen Stamm durch sein schnelleres Wachstum in Nährmedium, die enorme Produktion von Mikrokonidien, die geringere Virulenz und die Abwesenheit einer Reaktion mit seinen Antigenen.

* 5			mature 25 bis 30 Tage Kolonie in Agar/Bierwürse: cremefarben, ledern/samtartig, faltig unter der Oberfläche farblos, Koloniedurchmesser: 9 bis 13 mm	Größe: sche Mikro- bis 3 x 3 bis sgelmäßig ge- 5 Septen von rthrosporen burchmesser,	n Pils-	gliche	g
10		-Mr. 410	30 Tage Kolonie in 11 cremefarben, 19, faltig unter de 1edurchmesser: 9 b	E Kultur mit 1 bis 3 mm Größe: 10. zylindrische Mikr 3röße von 1 bis 3 x 3 reckte, unregelmäßig 1 mit 2 bis 5 Septen mm, viele Arthrospor 8 mm im Durchmesser, 0 bis 12 mm Durchmes	600000 Zelle	r Schorf, mö	25 - 30 Tagen
15	•	Episootischer Stamm-Mr.	mature 25 bis 30 Tage Kolonie i Agar/Bierwürse: cremefarben, ledern/samtartig, faltig unter farblos, Koloniedurchmesser: 9	mature 25 is 30 Tage Kultur mit Septen mit Mycel mit 1 bis 3 mm Größe: Wenige oval Pyriforme, sylindrische Mikro- konidien mit einer Größe von 1 bis 3 x 3 bis 7 mm; einselne, gestreckte, unregelmäßig ge- formte Makrokonidien mit 2 bis 5 Septen von 3 bis 5 x 25 bis 30 mm, viele Arthrosporen in Ketten mit 6 bis 8 mm im Durchmesser, Chlamydosporen mit 10 bis 12 mm Durchmesser	1 500000 bis	Dichter asbestartiger Schorf, mögliche Suppuration	
20		Spisoot	mature 25 bis Agar/Blerwürse ledern/samtart 10 farblos, Kolon	meture Septen n wenige konidien 7 mm; ed formte 3 3 bis 5 in Kette	r Dosis vor	Dichter asb Suppuration	spontane Hellung nach
<i>2</i> 5				angen onidien akro-	tion einer		Spontane
30		0	mature 10 bis 15 Tage Einzelsporenkolonie in Agar/Bierwürze: weiß, samtatig, konvex, wächst mit schmalem Rand, unter der Oberfläche farblos, Koloniedurchmesser: bis 15 mm	mature 10 bis 15 Tage Kultur mit Septen mit veraweigten 1 bis 3 mm langen Hyphen; viele oval pyriforme Mikrokonidien von 1,5 bis 3 x 3 bis 5 mm; keine Makro- konidien	Resultat 12 bis 15 Tage nach Applikation einer Dosis von 500000 bis 600000 Zellen Pilz-material pro cm² auf angeritate Haut eines Kaninchens:	orf	
35		Stamm-Mr, VKPGF-931/410	bis 15 Tage erwürze: well chst mit sch äche farblos	mature 10 bis 15 Tage Kultur mit Septen mit versveigten 1 bis 3 m Hyphen; viele oval pyriforme Mik von 1,5 bis 3 x 3 bis 5 mm; keine konidien	bis 15 Tage to cm ² auf an	Dünner nekrotischer Schorf	u e
40		Stam-Nr.	mature 10 bis 15 fe in Agar/Bierwürze; konvez, wächst mit der Oberfläche farb bis 15 mm	mature 10 bis Septen mit ver Hyphen; viele von 1,5 bis 3 konidien	Resultat 17 material pr	Dünner nekr	19 - 20 Tagen
45		en und tika der	g der	che Lika	ika		
50	TABELLE 1	Eigenschaften und Charakteristika der Stämme	Beschreibung der Kultur	Morphologische Charakteristika	Pathogene Charakteristika		

10 15 20 25 30 35		Stamm-Nr. VKPGF-931/410 Episootischer Stamm-Nr. 410	Resultate subkutaner und intramuskulärer Injektion von inaktivierten korpuskulären Antigenen aus Kulturen	keine beobachtete Ver- änderung im klinischen Zustand	Antikörpertiter 20 bis 25 Tage nach Injektion der Kaninchen mit korpuskulären Antigenen, festgestellt im Blutserum mittels passiver Hämagglutinationsreaktion (PHR) 1 : 320 bis 1 : 640	durch Elisa ("Ensyme-linked Immunosorbent Assay") 1 : 400 bis l : 1600	Resultate der Immunisierung einer Gruppe von Kaninchen mit inaktiviertem Antigen aus Kulturen (nicht weniger als fünfmalige Wiederholung):	stabliert Immunität
45	IABELLE 1 (Fortsetrung)	tika der	suodsa		8 2 2		Respons	
50	TABELLE 1	Kigenschaften und Charakteristika der Stämme	Reaktionsrespons		Antigenrespons	٠	Immunogener Respons	

5 10 15		Episootischer Stamm-Nr. 1032	mature 25 bis 30 Tage Kolonie in Agar/Bierwürse: weiß, flach, wächst mit Schmalem Rand, unter der Oberfläche rötlich-braun, Koloniedurchmesser 15 bis 20 mm	Septen, versweigt gerade und spiralförmige Hyphen mit I bis 3 mm; runde, abgeplattete, pyriforme Mikrokonidlen mit einer Größe von 1 bis 3 x 2 bis 6 mm, wenige gestreckt-ovale Makrokonidlen mit 2 bis 5 Septen mit einer Größe von 2 bis 6 x 15 bis 25 mm.	sis von 500000 bis 600000 Zellen Pilz- chens: Dichter asbestartiger Schorf, mögliche Suppuration	30 - 35 Tagen
20		Epizootischer	mature 25 bis 30 Tage Agar/Bierwürse: weiß, schmalem Rand, unter d rötlich-braun, Kolonie	Septen, versweigt gerade und Hyphen mit 1 bis 3 mm; runde pyriforme Mikrokonidien mit 1 bis 3 x 2 bis 6 mm, wenige gestreckt-ovale Makrokonidiei 5 Septen mit einer Größe von 6 x 15 bis 25 mm.	Dosis von 500000 inchens: Dichter asbeste Suppuration	spontane Heilung nach
25			lonie ichten er Ober-	. A breit, von mit	lon einer eines Kan	spontane
30		25	mature 10 bis 15 Tage Einzelsporenkolonie in Agar/Blerwürze: cremefarben, samtartig/pudrig, flach mit einer leichten flachen Erböhung im Zentrum, unter der Ober- fläche leicht braun, Koloniedurchmesser: 25 bis 30 mm	Septen, versweigte Hyphen, 1 bis 3 mm breit, viele pyriforme, ovale Mikrokonidien von mit einer Größe 1 bis 3 x 2 bis 6 mm, keine Makrokonidien	9 bis 10 Tage nach Applikation einer Dosis von pro cm² auf angeritste Haut eines Kaninchens: skrotischer Schorf Suppurat	2
35		PGF-930/10:	s 15 Tage 1 würze: cres drig, flact hung im Zer t braun, Ko	weigte Hypk rme, ovale 1 bis 3 m 2 n	ls 10 Tage cm ² auf an	
40		Stamm-Mr. VKPGF-930/1032	mature 10 bis 15 Tage Einzelspo in Agar/Blerwürse: cremefarben, samtartig/pudrig, flach mit ein flachen Erböhung im Zentrum, un fläche leicht braun, Koloniedur bis 30 mm	Septen, verswe viele pyriforn einer Größe 1 Makrokonidien	Resultat 9 bis 10 rage nac material pro cm ² auf anger Dünner nekrotischer Schorf	22 - 25 Tagen
4 5		n und ika der	der	ika ika	e Ki	
50	TABELLS 2	Eigenschaften und Charakteristika der Stämme	Beschreibung Kultur	Morphologische Charakteristika	Pathogene Charakteristika	

5	h-Nr. 1032	Resultate subkutaner und intramuskulärer Injektion von inaktivierten korpuskulären Antigenen nus Kulturen keine beobachtete Ver- änderung im klinischen Zustand	Antikörpertiter 20 bis 25 Tage nach Injektion der Kaninchen mit korpuskulären Antigenen, festgestellt im Blutserum mittels passiver Hämegglutinationsreaktion (PHR) 1 : 320 bis 1 : 640 durch Elisa ("Enzyme-linked Immunosorbent Assay") 1 : 400 bis 1 : 1600	lertem
15	Episootischer Stamm-Nr. 1032	inaktivierte	nchen mit korpu ationsreaktion 0 bis 1:640 0 bis 1:1600	inchen mit inaktivi ge Wiederholung); etabliert Immunität
20	Rp i soo	njektion von Entsün	ion der Kaninc Hämagglutinat 1:320 Assay")	on Kaninchen nfmalige Wie- etabli
25		muskulärer I	nach Injekt els passiver munosorbent	iner Gruppe v sniger als fü
<i>30</i> <i>35</i>	30/1032	ner und intre Ver- schen Zustand	er 20 bis 25 Tage im Blutserum mitt 1 : 640 "Enzyme-linked Im	unisierung eiren (nicht w
40	Stamm-Mr. VKPGF-930/1032	Resultate subkutaner und intra bus Kulturen keine beobachtete Ver- änderung im klinischen Zustand	Antikörpertiter 20 bis 25 Tage nach Injektion der Kaninchen mit korpuskulä festgestellt im Blutserum mittels passiver Hämagglutinationsreaktion (PHR) 1 : 320 bis 1 : 640 1 : 320 bis 1 : 640 durch Elisa ("Ensyme-linked Immunosorbent Assay")	Resultate der Immunisierung einer Gruppe von Kaninchen mit inaktiviertem Antigen aus Kulturen (nicht weniger als fünfmalige Miederholung): etabliert Immunität
	(See	Result survey	Anti Fest 1 : 1 : durc	
4 5	IABELLE 2 (Fortseteung) Eigenschaften und Charakteristika der Stämme	Reaktionsrespons	6 0 0 8 0	Inmunogener Respons
50	IABELLE Elgensch Charakte Stämme	Reaktion	Antigenrespons	PoanmeI

5 10 15		Episootischer Stamm-Mr. 381	mature 15 Tage alte Kultur in Agar/Bierwürze: weiß, samtartig, leicht gefaltetes Zentrum, wächst mit schmalem Band, unter der Oberfläche rötlich-braun, Kolonie- durchmesser: 13 bis 15 mm.	Septen, versweigte Hyphen mit gekeulten Enden iner von 1 bis 4 mm; wenige ovale, pyriforme Mikrokonidien mit einer Größe von 2 bis 3 x 3 bis 7 mm, keulenförmige Makrokonidien von 4 bis 7 x 15 bis 25 mm.	einer Dosis von 500000 bis 600000 Zellen Pila- s Kaninchens: asbestartiger Schorf, mögliche Suppuration	spontane Heilung nach 25 - 30 Tagen
25 30			inselsporenkolonie , samtartig/pudriq hung im Zentrum, d, ausgefranst, icht braun, Koloni	weigte Hyphen von 1 bis 3 mm, pyriforme Mikrokonidien mit e bis 3 x 3 bis 6 mm, keine	10 bis 12 Tage nach Applikation einer Dosis v pro cm² auf angeritste Haut eines Kaninchens: her Schorf sabest	ods
35 40		Stamm-Nr. VKPGF-929/381	mature 10 bis 15 Tage Einselsporenkolonie in Agar/Bierwürse: weiß, samtartig/pudrig, flach mit leichter Erhöhung im Zentrum, wächst mit schmalem Rand, ausgefranst, unter der Oberfläche leicht braun, Kolonie- durchmesser: 15 bis 20 mm.	Septen, versweigte Hyphen von 1 bis 3 mm, viele ovale pyriforme Mikrokonidien mit einer Größe von 2 bis 3 x 3 bis 6 mm, keine Makrokonidien.	Resultat 10 bis 12 Tage nach Applikation einer Dosis von material pro cm² auf angeritste Haut eines Kaninchens: nekrotischer Schorf Superiatitste Haut eines Kaninchens:	20 - 22 Tagen
4 5		n und ika der	der T	the ika	tika	
50	TABELLE 3	Eigenschaften und Charakteristika der Stämme	Beschreibung der Kultur	Morphologische Charakteristika	Pathogene Charakteristika	

5		. 381	Resultate subkutaner und intramuskulärer Injektion von inaktivierten korpuskulären Antigenen aus Kulturen	Entsündung an Ort der Injektion, Ödem	Antikörpertiter 20 bis 25 Tage nach Injektion der Kaninchen mit korpuskulären Antigenen, festgestellt im Blutserum mittels passiver Hämagglutinationsreaktion (PHR) 1 : 320 bis 1 : 640		E 0	
15		Episootische Stamm-Mr.	i inaktivierten	idung an Ort der	Antikörpertiter 20 bis 25 Tage nach Injektion der Kaninchen mit korpuskulä festgestellt im Blutserum mittels passiver Hämagglutinationsreaktion (PHR) 1 : 320 bis 1 : 640	0 bis 1 : 1600	Resultate der Immunisierung einer Gruppe von Kaninchen mit inaktiviertem Antigen aus Kulturen (nicht weniger als fünfmalige Wiederholung):	etabliert Immunität
20		Episoo	njektion von	Entsin	ion der Kanind Eämagglutinat	lssay") 1 : 800	n Kaninchen fmalige Wied	etablie.
25			muskulärer I		nach Injekt	durch Elisa ("Ensyme-linked Immunosorbent Assay") 1 : 800 bis 1 : 1600	Resultate der Immunisierung einer Gruppe von Kaninchen mit inakti Antigen aus Kulturen (nicht weniger als fünfmalige Wiederholung):	
30		19/381	er und intre	keine beobachtete Ver- änderung im klinischen Zustand	20 bis 25 Tage Blutserum mitt. : 640	lyme-linked Im 1600	nisierung ein	
35		Stamm-Mr. VKPGF-929/381	ate subkutan Ituren	keine beobachtete Ver- Enderung im klinischen	rpertiter 20 stellt im Bl 0 bis 1 :	Elisa ("Enzy D bis 1 : 1	ate der Immu 1 aus Kulture	etabliert Immunität
40	(Faung)		Result aus Ku	keine änderu	Antikörg festgest 1 : 320	durch El		etablie
45	TABELLE 3 (Fortsetrung	Eigenschaften und Charakteristika der Stämme	Reaktionsrespons		Antigenrespons		Immunogener Respons	
50	IABEL	Eigens Charak Stämme	Reakti		Antige		Immunoç	

5		Sierwürze: antrum ge- m Rand, unter	bis 6 nm, krokonidien fusiforme on mit einer	Pils-	5
10	#-Mr. 1393	mature 15 Tage Kolonie in agar/Bierwürzei gräulich-beige, arachnoid, in Zentrum ge- pudert, wächst mit ausgefranztem Rand, unter der Oberfläche gelblich, Koloniedurchmesser: 20 bis 25 mm.	Septen, verzweigte Hyphen von 2 bis 6 mm, wenige pyriform, sylindrische Mikrokonidien von 1 bis 3 x 3 bis 7 mm, viele fusiforme Makrokonidien mit 3 bis 11 Septen mit einer Größe von 10 bis 20 x 45 bis 85 mm.	500000 bis 600000 Zellen Pils- asbestartiger Schorf	25 - 45 Tagen
15	Episootischer Stamm-Mr.	mature 15 Tage Kol. gräulich-beige, ar. gudert, wächst mit der Oberfläche gell 20 bis 25 mm.	Septen, verrweigte E wenige pyriform, syl von 1 bis 3 x 3 bis Makrokonidien mit 3 Größe von 10 bis 20	g 4	nach
20	Ö H TCL GU	metur. gräul: puder() der O)	Septer wenige won 1 Makrol Größe	er Dosis vo	spontane Heilung
25		enkolonie konvez, noid, niedurch-	bis 4 mm, rokonidien, it 3 bis 11	ikation eine Haut eines J	sponts
30	1393	mature 10 bis 15 Tage Einzelsporenkolonie in Agar/Bierwürze: weiß, locker, konvex, wächst mit schmelem Rand, arachnoid, unter der Oberfläche braun, Koloniedurch- messer: 30 bis 35 mm.	Septen, versweigte Hyphen von 1 bis 4 mm, viele pyriform, sylindrische Mikrokonidien, wenige fusiforme Makrokonidien mit 3 bis 11 Septen mit einer Größe von 10 bis 20 x 40 bis 75 mm.	9 bis il Tage nach Applikation einer Dosis von pro cm² auf angeritste Haut eines Kaninchens: krotischer Schorf	
35	Stamm-Wr. VKPGF-928/1393	bis 15 Tage Herwürse: we t schmalem R Oberfläche O bis 35 mm.	ersweigte H iform, sylli siforme Mak t einer Grö is 75 mm.	Resultat 9 bis 11 Tage nac material pro cm ² auf anger Dünner nekrotischer Schorf	Agen
40	Starm-Wr.	mature 10 bis j in Agar/Bierwü wächst mit schn unter der Oberj messer: 30 bis	Septen, versweigte viele pyriform, sy wenige fusiforme M Septen mit einer G 20 x 40 bis 75 mm.	Resultat material Dünner ne	20 - 24 Tagen
4 5	IABELLE 4 Elgenschaften und Charakteristika der Stämme	ung der	ische istika	istika	
50	IABELLE 4 Elgenschaften und Charakteristika d	Beschreibung der Kultur	Morphologische Charakteristika	Pathogene Charakteristika	

4 5	40	35	30	25	20	15	10	5
TABELLE 4 (Fortsetrum	(bar						7.	
Bigenschaften und Charakteristika der Stämme	Stamm-Nr. VKPGF-928/1393	PGF-928/1393			Epizootischer Stamm-Nr. 1393	r Stamm-Nr.	1393	
Reaktionsrespons	Resultate subkutaner und intramuskulärer Injektion von inaktivierten korpuskulären Antigenen aus Kulturen keine beobachtete Ver- änderung im klinischen Zustand	bkutaner und itete Ver- ilinischen Zu	intramuskulä istand	rer Injekti	on von inaktivierten korpuskulären Antige. Ödeme und Entsündung an Ort der Injektion	lvierten ko	rpuskuläre:	a Antigenen njektion
Antigenrespons	Antikörpertiter 20 bis 25 Tage nach Injektion der Kaninchen mit korpuskulären Antigenen aus, Kulturen, festgestellt im Blutserum mittels passiver Hämagglutinationsreaktion (PHR) 1 : 320 bis 1 : 640 durch Elisa ("Ensyme-linked Immunosorbent Assay") 1 : 400 bis 1 : 1600	ter 20 bis 25 stgestellt in 1 : 640 ("Ensyme-link 1 : 1600	5 Tage nach I n Blutserum m n Glutserum m	njektion de Attels pass bent Assay"	r Kaninchen m iver Hämagglu 1:320 bis)	nit korpusk 1:640 1:1600	ulären Anti	R)
Immunogener Respons	Resultate der Immunisierung einer Gruppe von Kaninchen mit inaktiviertem Antigen aus Kulturen (nicht weniger als fünfmalige Wiederholung): etabliert Immunität	Immunisierv tulturen (nic nunität	ing einer Gru	ppe von Kan. 1s fünfmalit	inchen mit inaktivi ge Wiederholung): etabliert Immunität	naktivierte ing): nunität		

			•	ī			,	
IABELLS 5								
Eigenschaften und Charakteristika der Stämme	Stamm-Mr. VK	Stamm-Nr. VKPGF-727/1311	_		Episootisc	Episootischer Stamm-Wr. 1311	r. 1311	
Beschreibung der Kultur	mature 10 bi würze: weiß, sentralen ku schmalem Ran fläche farbl messer der R	10 bis 15 Tage Kolonie in weiß, locker, flach mit een kuppelförmigen Erböhun m Rand, ausgefranst, unte farblos mit braunem Zentrder Kolonie 30 bis 35 mm.	mature 10 bis 15 Tage Kolonie in Agar/Bier-würze: weiß, locker, flach mit einer dichteren sentralen kuppelförmigen Erböhung, wächst mit schmalem Rand, ausgefranst, unter der Ober-fläche farblos mit braunem Zentrum, Durchmesser der Kolonie 30 bis 35 mm.	Bier- ichteren hat mit Ober- rch-	mature 15 gräulich, eines baum mit dünnen lich, Kolo	Tage Koloni büschelförn wollartiger Rand, unte	mature 15 Tage Kolonie in Agar/Bierwürse; gräulich, büschelförmig/arachnoid mit Tellen eines baumwollartigen, welßen Mycels, wächst mit dünnem Rand, unter der Oberfläche bräun- lich, Koloniedurchmesser 23 bis 28 mm.	irse: treilen , wächst ie bräun-
Morphologische Charakteristika	Septen, versweigte viele pyriforme, o bis 3 x 3 bis 7 mm tische, fusiforme, konidien, einige u bäufig spits, mit 20 x 25 bis 50 mm,	weigte Hyphe orme, ovale b is 7 mm; veni iforme, gesti inige unregel i, mit 2 bis 50 mm.	Septen, versweigte Hyphen von 1 bis 3 mm; viele pyriforme, ovale Mikrokonidien von 1 bis 3 x 3 bis 7 mm; wenige kurse, elliptische, fusiforme, gestreckt-ovale Makrokonidien, einige unregelmäßig geformt, weniger bäufig spits, mit 2 bis 5 Septen von 11 bis 20 x 25 bis 50 mm.	nm) on 1 p- ro- weniger 1 bis	Septen, ver wenige oval 1 bis 3 x 3 fusiforme, geformte Me mit einer C	Septen, verzweigte Eyphen v wenige ovale, sylindrische 1 bis 3 x 3 bis 8 mm; viele fusiforme, gestreckt-ovale geformte Makrokonidien mit mit einer Größe von 11 bis 55 mm.	on 1 bis Mikrokon ellipti oder un 2 bis 5 20 x 25	5 mm; nidien von ische regelmäßig Septen bis
Pathogene Charakteristika	Resultat 12 b material pro Dünner nekrot	Resultat 12 bis 15 Isge na material pro cm ² auf anger Dünner nekrotischer Schorf 10 - 25 Isgen	12 bis 15 Tage nach Applikation einer Dosis v pro cm² auf angeritste Haut eines Kaninchens: *krotischer Schorf asbest *krotischer Schorf asbest	on einer lines Kanin	on einer Dosis von 50 ines Kaninchens: asbestartig spontane Heilung nach	osis von 500000 bis 6 chens: asbestartiger Schorf eilung nach	Resultat 12 bis 15 Tage nach Applikation einer Dosis von 500000 bis 600000 Zellen Pils material pro cm² auf angeritate Haut eines Kaninchens: Dünner nekrotischer Schorf asbestartiger Schorf spontane Heilung nach 25 - 30 Tagen	13:

TABELLE 5 (Fortsetrung) Eigenschaften und Charakteristika der Stämme Reaktionsrespons	Stamm-Mr. VKPGF-727/1311 Resultate subkutaner und intraaus Kulturen keine beobachtete Ver- änderung im klinischen Zustand	F-727/1311 utaner und in ete Ver- inischen Zusi	Stamm-Mr. VKPGF-727/1311 Resultate subkutaner und intramuskulärer Injektion von inaktivierten korpuskulären Antigenen keine beobachtete Ver- Keine beobachtete Ver- änderung im klinischen Zustand	Episocti ajektion von in Entzündun	Episootischer Stamm-Mr. 1311 on von inaktivierten korpusk Entzündung und Ödeme am Ort	Episcotischer Stamm-Mr. 1311 on von inaktivierten korpuskulären Antige Entzündung und Ödeme am Ort der Injektion	Antigenen
Antigenrespons	Antikörpertiter 20 festgestellt im Blu 1 : 320 bis 1 : 6 durch Elisa ("Ensym 1 : 800 bis 1 : 16 Resultate der Immun Antigen aus Kulture etabliert Immunitär	m Blutserum p 1 : 640 Ensyme-linked : 1600 Immunisierung	Antikörpertiter 20 bis 25 Tage nach Injektion der Kaninchen mit korpuskulären Antigenen, festgestellt im Blutserum mittels passiver Hämagglutinationsreaktion (PHR) 1 : 320 bis 1 : 640 durch Elisa ("Ensyme-linked Immunosorbent Assay") 1 : 800 bis 1 : 1600 Resultate der Immunisierung einer Gruppe von Kaninchen mit inaktiviertem Antigen aus Kulturen (nicht weniger als fünfmalige Wiederholung):	lon der Kaninchen # Bämagglutinationsr 1 : 320 bis 1 : 320 bis 1 : 800 bis n Kaninchen mit in ifmalige Wiederholu	r Raninchen mit korpu glutinationsreaktion 1:320 bis 1:640); 1:800 bis 1:1600 Inchen mit inaktivier ge Wiederholung):	uskulären Anti. 0 0 0 rtem	genen,

45	40	35	30	25	20	15	10	5
TABELLE 6								
Eigenschaften und Charakteristika der Stämme	Stamm-Wr. VKPGF-728/120	.PGF-728/120			Epizooti	Episootischer Stamm-Nr.	-Nr. 120	
Beschreibung der Kultur	mature 10 bi würse: creme artige Erböh schmalem Ran Oberfläche 1 Zentrum, Kol	s 15 Tage K farben, sam ung im Zent id, fein aus eicht braun oniedurchme	mature 10 bis 15 Tage Kolonie in Agar/Bier- würze: cremefarben, samtartig/pudrig, Knopf- artige Erhöhung im Zentrum, wächst mit schmalem Rand, fein ausgefranzt, unter der Oberfläche leicht braun mit dunkelbraunem Zentrum, Koloniedurchmesser: 25 bis 30 mm.	r/Bier- , Knopf- it er der sunem	mature 1 leicht b schmalen Kolonied	mature 15 Tage Kolonie in Agar/Bi leicht beige, pudrig, umbonate, w schmalem Rand, unter der Oberfläc Koloniedurchmesser: 18 bis 20 mm.	nie in Agar g, umbonate r der Oberf 18 bis 20	mature 15 Tage Kolonie in Agar/Bierwürze: leicht beige, pudrig, umbonate, wächst mit schmalem Rand, unter der Oberfläche braun, Koloniedurchmesser: 18 bis 20 mm.
Morphologische Charakteristika	Septen, vers viele pyrifo konidien mit 8 mm; wenige konidien, ve 9 Septen mit bis 70 mm.	weigte Hyphrme, ovale, einer Größ unregelmäß rformt oder einer Größ	Septen, versweigte Hyphen von 1 bis 3 mm; viele pyriforme, ovale, sylindrische Mikro-konidien mit einer Größe von 1 bis 3 x 3 bis 8 mm; wenige unregelmäßig deformierte Makro-konidien, verformt oder fusiform mit 2 bis 9 Septen mit einer Größe von 8 bis 20 x 25 bis 70 mm.	men; Mikro- z 3 bis y Makro- 2 bis x 25	Septen, ve wenige pyr Mikrokonid 3 bis 8 mm oder fusif Septen mit	rsweigte idorme, ien mit y viele orme Mak	Hyphen von 1 bis mm; ovale, sylindrische einer Größe von 1 bis unregelmäßig geformte rokonidien mit 2 bis iröße von 8 bis 20 x 21	1 bis mm; drische von 1 bis 3 x geformte it 2 bis 9 is 20 x 25
Pathogene Charakteristika	Resultat 12 bis 15 Tage na material pro cm ² auf anger Dünner nekrotischer Schorf	12 bis 15 Tege pro cm ² auf and skrotischer Scho	15 Tage nach Applikation einer Dosis von 500000 bis 600000 Zellen Pils- auf angeritate Haut eines Kaninchens: her Schorf	eines Kan	Dosis von inchens: asbestari	osis von 500000 bis chens: asbestartiger Schorf	600000 Zel	len Pils-
	20 - 25 Tagen	ជ		spontane	spontane Heilung nach	ach	27 - 45 Tagen	ueb

Eigenschaften und Stamm-Nr. VKPGF-726/120 Episoctischer Stamm-Nr. 120 Charatteristika der Stämme Resktionsrespons Resultate subkutaner und intramuskulärer Injektion von inaktivierten korpuskulären Antigenen aus Kultuen Autibörpertiter 20 bis 12 Tage nach Injektion der Kaminchen mit korpuskulären Antigenen, Estogetealt in Blutesrum mittels passiver Bimagjutinationsresktion (PRR) 1 1 320 bis 1 1 540 durch Riles ("Enzyme-linked Immunosorbent Assay") 1 1 300 bis 1 1 1500 Immunogener Respons Antigen sus Kulturen (nicht weniger als fünfmalige Mederbolung): etabliert Immunität etabliert Immunität etabliert Immunität etabliert Immunität	4 5	40	35	30	25	20	. 15	10	5
Stamm-Nr. VKPGF-728/120 Resultate subkutaner und intramuskulärer Injektiaus Kulturen keine beobachtete Ver- änderung im klinischen Zustand Antikörpertiter 20 bis 25 Tage nach Injektion de festgestellt im Blutserum mittels passiver Hämag 1 : 320 bis 1 : 640 durch Elisa ("Ensyme-linked Immunosorbent Assay" 1 : 800 bis 1 : 1600 Resultate der Immunisierung einer Gruppe von Kan Antigen aus Kulturen (nicht weniger als fünfmalietabliert Immunität	TABELLE 6 (Fortsetsu	(Sur							
	Elgenschaften und Charakteristika der Stämme	Stamm-Nr. V	KPGF-728/120		M)	pisoctische	r Stamm-Nr.	120	
keine beobachtete Ver- änderung im klinischen Zustand Antikörpertiter 20 bis 25 Tage nach Injektion de festgestellt im Blutserum mittels passiver Bämag 1 : 320 bis 1 : 640 durch Elisa ("Enzyme-linked Immunosorbent Assay" 1 : 800 bis 1 : 1600 Resultate der Immunisierung einer Gruppe von Kan Antigen aus Kulturen (nicht weniger als fünfmalietabliert Immunität	Reaktionsrespons	Resultate si aus Kulturei	ubkutaner und n	intramuskulä	rer Injektio	n von inakt	ivierten ko	rpuskuläre	n Antigenen
		keine beobad änderung im	chtete Ver- klinischen Zu	ustand	M	atsündung u	nd Ödeme az	Ort der I	njektion
	Antigenrespons	Antikörperti festgestellt 1 i 320 bis	iter 20 bis 2! t im Blutserum s I : 640	Tage nach II	njektion der siver Eämagg	Kaninchen I lutinations:	mit korpus) reaktion (P	ulären Ant	igenen,
		durch Elisa 1 : 800 bis	("Ensyme-lini s 1 : 1600	ted Immunosori	Sent Assay")				
	Immunogener Respons	Resultate de Antigen aus	er Immunisieru Kulturen (nic	ing einer Grup tht weniger al	pe von Kanin is fünfmalige	ichen mit ix Miederholu	naktivierte mg):	E	
		etabliert In	munität		ř	abliert Im	unität		

4 5	40	35	30	<i>2</i> 5	20	15	10	5
Tabelle 1								
Elgenschaften und Charakteristika der Stämme	Stamm-Mr. VKPGF-729/59	KPGF-729/59			Epizooti	Epizootischer Stamm-Mr.	25. 0.0	
Beschreibung der Kultur	mature 10 bis Agar/Bierwürz flach mit lei Kolonie, wäch Oberfläche br 25 bis 30 mm.	mature 10 bis 15 Tage Kolonie in Agar/Bierwürze; welß, samtartig//flach mit leichter Erböhung im Z Kolonie, wächst mit flachem Rand Oberfläche bräunlich, Koloniedurg 55 bis 30 mm.	mature 10 bis 15 Tage Kolonie in Agar/Bierwürze: welß, samtartig/locker, flach mit leichter Erböhung im Zentrum der Kolonie, wächst mit flachem Rand, unter der Oberfläche bräunlich, Koloniedurchmesser: 25 bis 30 mm.	ir, in der ier der	mature 1: cremefar! lockerem dünnem Ra	mature 15 Tage Kolonie in Agar/Bierwürzer cremefarben, samtartig/pudrig, flach mit lockerem weißen Mycel im Zentrum, wächst dünnem Rand unter der Oberfläche bräunlic Koloniedurchmesser: 20 bis 22 mm.	ide in Agar, id/pudrig, il im Zentru r Oberfläch 20 bis 22 n	mature 15 Tage Kolonie in Agar/Bierwürze: cremefarben, samtartig/pudrig, flach mit lockerem weißen Mycel im Zentrum, wächst mit dünnem Rand unter der Oberfläche bräunlich, Koloniedurchmesser: 20 bis 22 mm.
Morphologische Charakteristika	Septen, vers viele ovale, konidien mit bis 6 mm; ke elliptische, 5 Septen, mi bis 40 mm.	sweigte Hyp? Pyriforme, t einer Gröf sine oder we gestreckt-	Septen, versweigte Hyphen von 2 bis 3 mm; viele ovale, pyriforme, cylindrische Mikro-konidien mit einer Größe von 2 bis 4 x 3 bis 6 mm; keine oder wenige Mikrokonidien, elliptische, gestreckt-ovale Form mit 2 bis 5 Septen, mit einer Größe von 7 bis 15 x 25 bis 40 mm.	mm; Mikro- x 3 dien; 2 bis 5 x 25	Septen, v wenige ov Mikrokoni 3 bis 7 m ovale Mak	Septen, verzweigte Hyphen 2 bis 5 mm groß wenige covale, pyriforme, sylindrische Mikrokonidien mit einer Größe von 2 bis 4 3 bis 7 mm, viele elliptische, gestrecktovale Makrokonidien mit 2 bis 5 Septen mieler Größe von 7 bis 15 x 25 bis 50 mm.	Yphen 2 bis rme, sylind ner Größe v liptische, mit 2 bis 5 s 15 z 25 b	ls 5 mm groß; ndrische von 2 bis 4 x gestreckt- 5 Septen mit bis 50 mm.
Pathogene Charakteristika	Resultat 12 bis 15 Tage namaterial pro cm ² auf anger Dünner nekrotischer Schorf	bis 15 Tage cm ² auf an	Resultat 12 bis 15 Tage nach Applikation einer Dosis von 500000 bis 600000 Zellen Pils-material pro cm ² auf angeritste Haut eines Kaninchens: Dünner nekrotischer Schorf	ion einer eines Kan.	Dosis von inchens: Dichter a	osis von 500000 bis 600000 Z chens: Dichter asbestartiger Schorf	600000 Zell	en Pils-
	20 - 22 Tagen	ä	÷	spontane	spontane Heilung nach		25 - 28 Tagen	u e

4 5 50	4 0	35	3 0	<i>2</i> 5	20	15	10	5
TABELLE 7 (Fortsetaur	(Dia							
Eigenschaften und Charakteristika der Stämme	Stamm-Mr. VKPGF-729/59	KPGF-729/59			Episootischer Stamm-Mr. 59	r Stamm-Mr.	OS OS	
Reaktlonsrespons	Resultate su aus Kulturen	ubkutaner und n	1 intramuskul	ärer Injekt	Resultate subkutaner und intramuskulärer Injektion von inaktivierten korpuskulären Antigenen aus Kulturen	ivierten ko	rpuskulären	Antigenen
	Keine beobachtete Ver- änderung im kiinischen	Keine beobachtete Ver- änderung im klinischen Zustand	Sustand		Entzündung an Ort der Injektion	n Ort der I	njektion	
Antigenrespons	Antikörpertit festgestellt 1 : 320 bis	iter 20 bis 2 t im Blutseru s 1 : 640	5 Tage nach um mittels pa	Injektion d Ssiver Häma	Antikörpertiter 20 bis 25 Tage nach Injektion der Kaninchen mit korpuskulären Antigenen, festgestellt im Blutserum mittels passiver Hämegglutinationsreaktion (PHR) 1 : 320 bis 1 : 640	mit korpusk reaktion (P	ulären Antige HR)	enen,
	durch Elisa ("Enzyme- 1 : 400 bis 1 : 1600	durch Elisa ("Enzyme-linked Immunosorbent Assay") 1 : 400 bis 1 : 1600	iked Immunoso	rbent Assay	") 1:400 bis 1:1600	1 : 1600		-
Immunogener Respons	Resultate de Antigen aus	er Immunisier Kulturen (ni	ung einer Gri cht weniger a	uppe von Ka: als fünfmal:	Resultate der Immunisierung einer Gruppe von Kaninchen mit inaktiviertem Antigen aus Kulturen (nicht veniger als fünfmalige Wiederholung):	naktivierte ng):	E	
	etabliert Immunität	munität			etabliert Immunität	nunität		

[0050] Der Impfstoff kann unter Verwendung des Stammes <u>Trichophyton sarkisovii</u>, Nr. 551/68 hergestellt werden. Er ist z.B. im UdSSR-Patent Nr. 1177972 vom 08.05.1985 beschrieben, Bei dem in diesem Patent beschriebenen Impfstoff handelt es sich um ein Lebendvakzin gegen Trichophytie bei Kamelen. Auch dieser Stamm wurde bei der DSM -

Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Mascheroder Weg 1B, W-3300 Braunschweig, Deutschland, am 01.10.1992 unter dem Aktenzeichen DSM 7278 hinterlegt.

[0051] Im einzelnen umfaßt die Erfindung folgende Gegenstände:

- einem Dermatomykose Impfstoff, dadurch gekennzeichnet, daß er antigenes Material von wenigstens einem der folgenden Dermatophyten enthält:
 - Trichophyton verrucosum, insbesondere Trichophyton verrucosum Stamm Nr. VKPGF-931/410 und/oder
 - <u>Trichophyton mentagrophytes</u>, insbesondere <u>Trichophyton mentagrophytes</u> Stamm Nr. VKPGF-930/1032 und /oder
 - Microsporum canis, insbesondere Microsporum canis Stamm Nr. VKPGF-928/1393,
 - Microsporum canis var. obesum, insbesondere Microsporum canis var. obesum Stamm Nr. VKPGF-727/1311 und/oder
 - Microsporum canis var. distortum, insbesondere Microsporum canis var. distortum Stamm Nr. VKPGF-728/120 und/oder
 - Microsporum gypseum, insbesondere Microsporum gypseum Stamm Nr. VKPGF-729/59

sowie einen physiologisch akzeptablen Träger.

10

15

30

40

45

50

55

- einen Dermatomykose Impfstoff, insbesondere als Mittel zur Behandlung von Hunden, Katzen und Pferden, dadurch gekennzeichnet, daß der antigenes Material der Dermatophytenstämme Trichophyton verrucosum Nr. VKPGF-931/410, Trichophyton mentagrophytes Nr. VKPGF-930/1032, Trichophyton equinum Stamm Nr. VKPGF-929/381, Trichophyton sarkisovii Nr. VKPGF-551/68, Microsporum canis Nr. VKPGF-928/1393, Microsporum canis var. obesum Nr. VKPGF-727/1311, Microsporum canis var. distortum Nr. VKPGF-728/120 und Microsporum gypseum Nr. VKPGF-729/59 sowie einen physiologisch akzeptablen Träger umfaßt.
 - einen Dermatomykose Impfstoff, insbesondere als Mittel zur Behandlung von Rindern, dadurch gekennzeichnet, daß er antigenes Material der Dermatophytenstämme <u>Trichophyton verrucosum</u> Stamm Nr. VKPGF-931/410, <u>Trichophyton mentagrophytes</u> Nr. VKPGF-930/1032 und <u>Trichophyton sarkisovii</u> Nr. VKPGF-551/68 sowie einen physiologisch akzeptablen Träger umfaßt,
 - einen wie oben beschriebenen Dermatomykose Impfstoff, dadurch gekennzeichnet, daß er 40 bis 120 Millionen, bevorzugt 90 Millionen Mikrokonidien enthält,
- einen wie oben beschriebenen Dermatomykose Impfstoff, dadurch gekennzeichnet, daß er Thiomersal oder Formaldehyd oder 2-Propyolacton als Inaktivator enthält,
 - einen wie oben beschriebenen Dermatomykoseimpfstoff, dadurch gekennzeichnet, daß als physiologisch akzeptablen Träger eine wäßrige Lösung mit 0,2 bis 2,0 Gewichtsprozent fermentiertes, hydrolysiertes Muskelprotein, 5 bis 12 Gewichtsprozent Glucose und 0,1 bis 1,2 Gewichtsprozent Hefeextrakt verwendet wird,
 - die Dermatophytenstämme:

Trichophyton verrucosum Stamm Nr. VKPGF-931/410.

Trichophyton mentagrophytes Stamm Nr. VKPGF-930/1032,

Trichophyton equinum Stamm Nr. VKPGF-929/381,

Microsporum canis Stamm Nr. VKPGF-928/1393,

Microsporum canis yar. obesum Stamm Nr. VKPGF-727/1311,

Microsporum canis var. distortum Stamm Nr. VKPGF-728/120 und

Microsporum gypseum Stamm Nr. VKPGF-729/59.

- ein Verfahren zur Herstellung eines Impfstoffes, dadurch gekennzeichnet, daß
 - a. antigenes Material aus mindestens einem der folgenden Stämme hergestellt wird
 - Trichophyton verrucosum Nr. VKPGF-931/410,
 - Trichophyton mentagrophytes Nr. VKPGF-551/68,
 - Trichophyton sarkisovii Nr. VKPGF-551/68,
 - Microsporum canis Nr. VKPGF-928/1393,

- Microsporum canis var. obesum Nr. VKPGF-727/1311,
- Microsporum canis var. distortum Nr. VKPGF-728/120,
- Microsporum gypseum Nr. VKPGF-729/59

5 un

b. das antigene Material mit einem physiologisch akzeptablen Träger versetzt wird.

 ein Verfahren wie oben beschrieben, dadurch gekennzeichnet, daß ein Agens, insbesondere Thiomersal, Formaldehyd oder 2-Propyolacton zur Inaktivierung der Dermatophyten zugesetzt wird.

[0052] Anhand der folgenden Beispiele wird die Erfindung erläutert.

Beispiele

15 Beispiel 1:

10

[0053] Zur Produktion von 1 I Impfstoff wurden Kulturen der Stämme VKPGF-931/410, 930/1032, 929/381, 551/68, 928/1393, 727/1311, 728/120 und 729/59 auf Agar/Bierwürze bei 26°C für 15 Tage angezogen. Jede Kultur wird in 8 Flaschen ("mattress flasks") angezogen. Die Pilzmasse wird dann abgenommen, homogenisiert und in 200 ml Lösung zu jedem Mischer gegeben. Die benutzte Lösung ist eine wäßrige Lösung mit 1 % fermentiertes, hydrolysiertes Muskelprotein, 10 % Glukose und 1 % Hefeextrakt. Die Konzentration an Mikrokonidien wird auf 90 Millionen pro ml Homogenat gebracht. Nach zwei Tagen werden 125 ml von jeder Suspensionskultur abgenommen und in einem Einzelbehälter vermischt. Impfstoffe können dann durch Vermischung verschiedener Kombinationen der angegebenen Stämme präpariert werden.

5 [0054] Zur Inaktivierung der Homogenatmischung wird Thiomersal direkt im Verhältnis 1:20000 zugegeben. 50 mg Thiomersal wird zu jedem Liter Homogenat zugegeben. Die Zellmischung wird bei Raumtemperatur für zwei Tage aufbewahrt.

[0055] Der resultierende Impfstoff wird abgepackt, auf Sterilität, Sicherheit und immunogene Eigenschaften in Übereinstimmung mit akzeptierten Methoden überprüft und bei 4°C gelagert.

[0056] Vakzine, die auf diese Art und Weise hergestellt wurden, wurden zur Immunisierung von Tieren benutzt.

[0057] Für prophylaktische und therapeutische Zwecke wurde der Impfstoff in folgenden Dosen eingesetzt (Tabelle 8):

TABELLE 8

			Dosis	s (ml)
Tierfamilie	Alter	Injektionsart	prophylaktisch	therpeutisch
Felidae mittelgroße und	1 - 6 Monate	Gluteale Muskeln	2 bis 5	3 bis 6
große Katzen	6 Monate +	Gluteale Muskeln	3 bis 7	4 bis 10
kleine Katzen	1 - 5 Monate	Gluteale Muskeln	1 bis 1,5	1 bis 1,5
	5 Monate +	Gluteale Muskeln	1 bis 2	1 bis 2
Ursidae	1 - 12 Monate	Głuteale Muskeln	1 bis 3	3 bis 5
	12 Monate +	Gluteale Muskeln	3 bis 5	5 bis 6
Procyonidae	1 - 10 Monate	Gluteale Muskeln	0,3 bis 0,5	0,5
	10 Monate +	Gluteale Muskeln	0,3 bis 0,5	0,5 bis 1
Viverridae	1 - 12 Monate	Gluteale Muskeln	0,3 bis 0,5	0,5
	12 Monate +	Gluteale Muskeln	0,5 bis 1,0	0,5 bis 1
Hyaenidae	1 - 12 Monate	Gluteale Muskeln	1 bis 3	1 bis 3
	12 Monate +	Gluteale Muskeln	3 bis 5	5 bis 6
Canidae	1 - 10 Monate	Glutaeale und Schultermus-	0,3 bis 0,5	0,5 bis 1
	10 Monate +	keln	0,3 bis 1,0	0,5 bis 1

TABELLE 8 (fortgesetzt)

			Dosis	(ml)
Tierfamilie	Alter	Injektionsart	prophylaktisch	therpeutisch
Equidae	3 - 12 Monate	Nackenbereich	0,3 bis 0,5	0,5 bis 1,0
	12 Monate +	Nackenbereich	0,5	0,5 bis 1,0
Tyropodae	1 - 6 Monate	Schulter- und Nackenbereich	3 bis 5	5 bis 10
	6 Monate +		5 bis 8	7 bis 10
Bovidae	1 - 12 Monate	Nackenbereich	3 bis 5	5 bis 10
	12 Monate	Nackenbereich	5 bis 8	7 bis 10

15 Beispiel 2

5

10

20

25

[0058] Der Impfstoff, hergestellt nach den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden, wurde an Labortieren und verschiedenen anderen Tieren auf Effektivität der Prävention und Therapie der Krankheit getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Beispiel 3

[0059] Der Impfstoff, der nach Beispiel 1 hergestellt wurde, wurde auch zur Behandlung von Tieren verwendet, die an Dermatomykosen erkrankt waren. Die Ergebnisse in Tabelle 10 dargestellt.

TABELLE 9

				INDELLE 9
	Tier	Anzahl	Dosis (cm ³)	Effekt
30	Kaninchen	10	1,0	Keine Symptome der Krankheit nach Injektion mit virulenten Kultu-
	Hunde	5	0,3	ren der Pilze, <u>T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. equinum, M. canis, M. gypseum</u> .
	Hauskatzen	3	1,0	and the same of th
	Pferde	5	0,5	Keine Dermatomykosen in Verbindung mit den Pilzen M. canis und
35	Ponys	3	0,3	T. mentagrophytes nach direktem Kontakt mit erkrankten Tieren.
	Kamele	2	5,0	
	Bären	2	3,0	
40	Leoparden	2	4,0	
	Hyānen	2	2,0	Keine Dermatomykosen in Verbindung mit den Pilzen M. canis und
	Serval	2	3,0	T. mentagrophytes nach direkten Kontakt mit Infektionsquellen.
45	Ozelot	2	2,0	
45	Lōwen	2	3,0	
	Tiger	3	7,0	
	Nasua	3	0,5	
50	Zibetkatzen	2	1,0	
	Kaninchen	7	1,5	Keine Symptome der Krankheit nach Infektion mit virulenten Kultu-
	Hunde	3	0,5	ren der Pilze <u>T. sarkisovii</u> und <u>M. gypseum</u> .
55	Hauskatzen	3	1,5	

TABELLE 9 (fortgesetzt)

	Tier	Anzahl	Dosis (cm ³)	Effekt
	Schwarze Panther	2	5,0	Keine Dermatomykosen in Verbindung mit den Pilzen M. canis, T.
5	Tiger	5	7,0	mentagrophytes und <u>T. verrucosum</u> nach direktem Kontakt mit Infektionsquellen.
	Gänse	6	3,0	and delication and the second
	Bären	3	1,0	
10	Hunde	8	0,5	
	Lamas	2	3,0	

15

TABELLE 10

	Tier	Anzahl	Dosis (ml)	Effekt
	Schwarze Panther	5	7,0	Mit Mikrosporie befallen in Verbindung mit dem Pilz M. canis. Heilung
20	Schwarze Panther	3	4,0	fand innerhalb von 12 bis 25 Tagen nach Immunisation statt.
	Pferde	3	1,0	
	Ponys	2	0,5	
25	Löwen	3	10	
25	Tiger	3	10	
	Hunde	4	0,5	
	Bären	1	5,0	
30	Hyānen	1	5,0	
	Hauskatzen	15	1,5	Befallen mit Mikrosporie in Verbindung mit dem Pilz M. canis. Hei-
35	Hunde	5	0,5	lung fand innerhalb von 10 bis 20 Tagen nach Immunisation statt.
	Pferde	5	0,7	
33	Schwarze Panther	1	6,0	Befallen mit Trichophytie in Verbindung mit dem Pilz T. mentagrophy-
	Rotfüchse	4	1,0	tes. Heilung fand innerhalb von 12 bis 15 Tagen statt.
	Bären	2	5,0	
40	Bergschafe	1	7,0	
	Pferde	15	1,0	Befallen mit Mikrosporie in Verbindung mit dem Pilz <u>M. equinum</u> . Heilung fand innerhalb von 12 - 20 Tagen nach Immunisation statt.

45 <u>Literaturverzeichnis</u>

[0060]

50

- (1) Aisenberg, A.A., Noskow, A.I., Kolovatsky, P.P. "Primenenie Yuglona v Veterinarii" in Scientific and Technical Information Bulletin of the State Scientific Control Committee under the Moldavian Council of Ministers (1958), p. 88.
 - (2) UdSSR Patent Nr. 548947 (1976).

55 Patentansprüche

1. Impfstoff, dadurch gekennzeichnet, daß er antigenes Material von Wenigstens einem der folgenden inaktivierten (abgetöteten) Dermatophyten-Stämme enthält:

Trichophyton verrucosum Nr. VKPGF 931/410 (DSM-Nr. 7277) oder Trichophyton mentagrophytes Nr. VKPGF 930/1032 (DSM-Nr. 7279) oder Trichophyton equinum Nr. VKPGF 929/381 (DSM-Nr. 7276) oder Microsporum canis Nr. VKPGF 928/1393 (DSM-Nr. 7281) oder Microsporum canis var. obesum Nr. VKPGF 727/1311 (DSM-Nr. 7280) oder Microsporum canis var. distortum Nr. VKPGF 728/120 (DSM-Nr. 7275) oder Microsporum gypseum Nr. VKPGF 729/59 (DSM-Nr. 7274) enthält.

- Impfstoff gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichet, daß er antigenes Material einer Kombination der in
 Anspruch 1 genannten Dermatophytenstämme enthält.
 - Impfstoff gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß er zusätzlich antigenes Material von Trichophyton sarkisovii Nr. VKPGF 551/68 (DSM-Nr.7278) enthält.
- Impfstoff gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß er antigenes Material der folgenden Dermatophyten-Stämme enthält: Trichophyton verrucosum Nr. VKPGF 931/410 (DSM-Nr. 7277) und Trichophyton mentagrophytes Nr. VKPGF 930/1032 (DSM-Nr. 7279) und Trichophyton sarkisovii Nr. VKPGF 551/68 (DSM-Nr.7278).
- 20 5. Impfstoff gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß er antigenes Material der folgenden Dermatophyten-Stämme enthält:

Trichophyton verrucosum Nr. VKPGF 931/410 (DSM-Nr. 7277) und Trichophyton mentagrophytes Nr. VKPGF 930/1032 (DSM-Nr. 7279) und Trichophyton equinum Nr. VKPGF 929/381 (DSM-Nr. 7276) und Microsporum canis Nr. VKPGF 928/1393 (DSM-Nr. 7281) und Microsporum canis var. obesum Nr. VKPGF 727/1311 (DSM-Nr. 7280) und Microsporum canis var. distortum Nr. VKPGF 728/120 (DSM-Nr. 7275) und Microsporum gypseum Nr. VKPGF 729/59 (DSM-Nr. 7274) enthält.

30

35

50

55

25

- Impfstoff gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem antigenen Material um inaktivierte reine Dermatophytenkulturen handelt.
- Impfstoff gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Dermatophytenkultur mit Thiomersal, 2-Propyolacton oder Formaldehyd inaktiviert wurde.
- Impfstoff gem\u00e4\u00df einem der Anspr\u00fcche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, da\u00df die Dermatophytenkultur homogenisiert wurde.
- Impfstoff gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß er 40 bis 120 Millionen Mikrokonidien pro ml enthält.
 - 10. Impfstoff gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß er ein Adjuvant enthält.
- 45 11. Impfstoff gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß er einen physiologisch akzeptablen Träger enthält.
 - 12. Impfstoff gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß er als physiologisch akzeptablen Träger eine wäßrige Lösung mit 0,2 bis 2 Gewichtsprozent fermentiertes, hydrolysiertes Muskelprotein, 5 bis 12 Gewichtsprozent Glukose und 0,1 bis 1,2 Gewichtsprozent Hefeextrakt enthält.
 - Trichophyton verrucosum Nr. VKPGF 931/410 (DSM-Nr. 7277).
 - 14. Trichophyton mentagrophytes Nr VKPGF 930/1032 (DSM-Nr. 7279).
 - 15. Trichophyton equinum Nr. VKPGF 929/381 (DSM-Nr. 7276).
 - 16. Microsporum canis Nr. VKPGF 928/1393 (DSM-Nr. 7281).

- Microsporum canis var. obesum Nr. VKPGF 727/1311 (DSM-Nr. 7280).
- 18. Microsporum canis var. distortum Nr. VKPGF 728/120 (DSM-Nr. 7275).
- 5 19. Microsporum gypseum Nr. VKPGF 729/59 (DSM-Nr. 7274).
 - Verwendung eines Impfstoffes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von Dermatomykosen.
- 21. Verwendung des Impfstoffes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bildung von Immunität und/oder zur Resistenz gegen Infektionen von Dermatophyten.
 - 22. Verfahren zur Herstellung eines Impfstoffes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Dermatophytenkultur in einer wäßrigen Lösung homogenisiert, etwa zwei Tage inkubiert und dann inaktiviert wird.
 - 23. Verfahren gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung nach der Homogenisation auf 40 bis 120 Millionen Mikrokonidien pro ml eingestellt wird.
- 20 24. Verfahren gemäß Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung nach der Homogenisation auf etwa 90 Millionen Mikrokonidien pro ml eingestellt wird..
 - 25. Verfahren gem\u00e4\u00e3 einem der Anspr\u00fcche 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, da\u00ed die Inaktivierung mittels Thiomersal, 2-Propyolacton oder Formaldehyd durchgef\u00fchrt wird.
 - 26. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Kultur vor dem Homogenisationsschritt auf einem festen N\u00e4hirboden kultiviert wird.

Claims

30

50

25

15

- Vaccine, characterised in that it contains antigenic material from at least one of the following inactivated (killed) dermatophyte strains:
- Trichophyton verrucosum No. VKPGF 931/410 (DSM No. 7277) or
 Trichophyton mentagrophytes No. VKPGF 930/1032 (DSM No. 7279) or
 Trichophyton equinum No. VKPGF 929/381 (DSM No. 7276) or
 Microsporum canis No. VKPGF 928/1393 (DSM No. 7281) or
 Microsporum canis var. obesum No. VKPGF 727/1311 (DSM No. 7280) or
 Microsporum canis var. distortum No. VKPGF 728/120 (DSM No. 7275) or
 Microsporum gypseum No. VKPGF 729/59 (DSM No. 7274).
 - Vaccine according to claim 1, characterised in that it contains antigenic material from a combination of the dermatophyte strains recited in claim 1.
- 45 3. Vaccine according to claim 1 or 2, characterised in that it additionally contains antigenic material from Trichophyton sarkisovii No. VKPGF 551/68 (DSM No. 7278).
 - Vaccine according to one of claims 1 to 3, characterised in that it contains antigenic material from the following dermatophyte strains:

Trichophyton vertucosum No. VKPGF 931/410 (DSM No. 7277) and Trichophyton mentagrophytes No. VKPGF 930/1032 (DSM No. 7279) and Trichophyton sarkisovii No. VKPGF 551/68 (DSM No. 7278).

55 5. Vaccine according to one of claims 1 to 3, characterised in that it contains antigenic material from the following dermatophyte strain:

Trichophyton verrucosum No. VKPGF 931/410 (DSM No. 7277) and

Trichophyton mentagrophytes No. VKPGF 930/1032 (DSM No. 7279) and Trichophyton equinum No. VKPGF 929/381 (DSM No. 7276) and Microsporum canis No. VKPGF 928/1393 (DSM No. 7281) and Microsporum canis var. obesum No. VKPGF 727/1311 (DSM No. 7280) and Microsporum cans var. distortum No. VKPGF 728/120 (DSM No. 7275) and Microsporum gypseum No. VKPGF 729/59 (DSM No. 7274).

- Vaccine according to one of claims 1 to 5, characterised in that the antigenic material consists of inactivated pure dermatophyte cultures.
- Vaccine according to one of claims 1 to 6, characterised in that the dermatophyte culture has been inactivated rich thiomersal, 2-propyolactone or formaldehyde.
- 15 8. Vaccine according to one of claims 1 to 7, characterised in that the dermatophyte culture has been homogenised.
 - Vaccine according to one of claims 1 to 8, characterised in that it contains 40 to 120 million microconidia per ml.
 - 10. Vaccine according to one of claims 1 to 9, characterised in that it contains an adjuvant.

5

10

20

- Vaccine according to one of claims 1 to 10,
 characterised in that it contains a physiologically acceptable carrier.
 - 12. Vaccine according to one of claims 1 to 11, characterised in that it contains, as physiologically acceptable carrier, an aqueous solution containing 0.2 to 2% by weight of fermented hydrolysed muscle protein, 5 to 12% by weight of glucose and 0.1 to 1.2% by weight of yeast extract.
 - 13. Trichophyton verrucosum No. VKPGF 931/410 (DSM No. 7277).
 - 14. Trichophyton mentagrophytes No. VKPGF 930/1032 (DSM No. 7279).
 - 15. Trichophyton equinum No VKPGF 929/381 (DSM No. 7276).
 - 16. Microsporum canis No. VKPGF 928/1393 (DSM No. 7281).
- 40 17. Microsporum canis var. obesum No. VKPGF 727/1311 (DSM No. 7280).
 - 18. Microsporum canis var. distortum No. VKPGF 728/120 (DSM No. 7275).
 - 19. Microsporum gypseum No. VKPGF 729/59 (DSM No. 7274).
 - 20. Use of a vaccine according to one of claims 1 to 12 for preparing a pharmaceutical composition for the prevention and/or treatment of dermatomycoses.
- 21. Use of the vaccine according to one of claims 1 to 12 for preparing a pharmaceutical composition for building up immunity and/or resistance against infections by dermatophytes.
 - 22. Process for preparing a vaccine according to one of claims 1 to 12, characterised in that the dermatophyte culture is homogenized in an agueous solution, incubated for about two days and then inactivated.
- 23. Process according to claim 22, characterised in that, after homogenisation, the mixture is adjusted to 40 to 120 million microconidia per ml.
 - 24. Process according to claim 22 or 23, characterised in that after homogenisation the mixture is adjusted to about 90

million microconidia per ml.

- 25. Process according to one of claims 22 to 24, characterised in that the inactivation is carried out using thiomersal, 2-propyolactone or formaldehyde.
- 26. Process according to one of claims 22 to 25, characterised in that, before the homogenisation step, the culture is grown on a solid nutrient base.

Revendications

10

15

20

30

40

55

5

 Vaccin caractérisé en ce qu'il contient un matériel antigénique d'au moins l'une des souches de dermatophytes inactivées (tuées) suivantes:

Trichophyton verrucosum n°. VKPGF 931/410 (n°. DSM 7277) ou Trichophyton mentagrophytes n°. VKPGF 930/1032 (n°. DSM 7279) ou

Trichophyton equinum n°. VKPGF 929/381 (n°. DSM 7276) ou Microsporum canis n°. VKPGF 928/1393 (n°. DSM 7281) ou

Microsporum canis var. obesum nº. VKPGF 727/1311 (nº. DSM 7280) ou

Microsporum canis var. distortum nº. VKPGF 728/120 (nº. DSM 7275) ou

Microsporum gypseum n°. VKPGF 729/59 (n°. DSM 7274).

- Vaccin selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il contient un matériel antigénique d'une combinaison des souches de dermatophytes citées dans la revendication 1.
- Vaccin selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il contient en outre un matériel antigénique de Trichophyton sarkisovii n°. VKPGF 551/68 (n°. DSM 7278).
 - 4. Vaccin selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'il contient un matériel antigénique des souches de dermatophytes suivantes: Trichophyton verrucosum n°. VKPGF 931/410 (n°. DSM 7277) et Trichophyton mentagrophytes n°. VKPGF 930/1032 (n°. DSM 7279) et

Trichophyton sarkisovii nº. VKPGF 551/68 (nº. DSM 7278).

 Vaccin selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'il contient un matériel antigénique des souches de dermatophytes suivantes:

Trichophyton verrucosum n°. VKPGF 931/410 (n°. DSM 7277) et Trichophyton mentagrophytes n°. VKPGF 93011032 (n°. DSM 7279) et Trichophyton equinum n°. VKPGF 929/381 (n°. DSM 7276) et Microsporum canis n°. VKPGF 928/1393 (n°. DSM 7281) et Microsporum canis var. obesum n°. VKPGF 727/1311 (n°. DSM 7280) et Microsporum canis var. distortum n°. VKPGF 728/120 (n°. DSM 7275) et Microsporum gypseum n°. VKPGF 729/59 (n°. DSM 7274).

- 45 6. Vaccin selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce qu'il s'agit, concernant le matériel antigénique, de cultures de dermatophytes pures inactivées.
 - Vaccin selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que la culture de dermatophytes a été inactivées avec le thiomersal, la 2-propiolactone ou le formaldéhyde.
 - 8. Vaccin selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que la culture de dermatophytes a été homogénéisée.
 - Vaccin selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisé en ce qu'il contient 40 à 120 millions de microconidies par ml.
 - 10. Vaccin selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé en ce qu'il contient un adjuvant.
 - 11. Vaccin selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisé en ce qu'il contient un véhicule physiologiquement accep-

table.

5

10

20

35

45

50

- 12. Vaccin selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé en ce qu'il contient comme véhicule physiologiquement acceptable une solution aqueuse contenant 0,2 à 2 % en masse de protéine musculaire hydrolysée fermentée, 5 à 12 % en masse de glucose et 0,1 à 1,2 % en masse d'extrait de levure.
- 13. Trichophyton verrucosum nº. VKPGF 931/410 (nº. DSM 7277).
- 14. Trichophyton mentagrophytes nº. VKPGF 930/1032 (nº. DSM 7279).
- 15. Trichophyton equinum nº. VKPGF 929/381 (nº. DSM 7276).
- 16. Microsporum canis nº. VKPGF 928/1393 (nº. DSM 7281).
- 15 17. Microsporum canis var. obesum nº. VKPGF 727/1311 (nº. DSM 7280).
 - 18. Microsporum canis var. distortum nº. VKPGF 728/120 (nº. DSM 7275).
 - 19. Microsporum gypseum n°. VKPGF 729/59 (n°. DSM 7274).
 - 20. Utilisation d'un vaccin selon l'une des revendications 1 à 12 pour la préparation d'un médicament pour la prophylaxie et/ou la thérapie des dermatomycoses.
- Utilisation d'un vaccin selon l'une des revendications 1 à 12 pour la préparation d'un médicament pour la formation
 d'une immunité et/ou pour la résistance contre les infections de dermatophytes.
 - 22. Procédé de préparation d'un vaccin selon l'une des revendications 1 à 12 caractérisé en ce que la culture de dermatophytes est homogénéisée dans une solution aqueuse, incubée pendant environ deux jours puis inactivée.
- 23. Procédé selon la revendication 22 caractérisé en ce que le mélange est ajusté à 40 à 120 millions de microconidies par ml après l'homogénéisation.
 - 24. Procédé selon la revendication 22 ou 23 caractérisé en ce que le mélange est ajusté à environ 90 millions de microconidies par ml après l'homogénéisation.
 - 25. Procédé selon l'une des revendications 22 à 24 caractérisé en ce que l'inactivation est réalisée au moyen de thiomersal, de 2-propiolactone ou de formaldéhyde.
- 26. Procédé selon l'une des revendications 22 à 25 caractérisé en ce que la culture est cultivée sur un milieu nutritif
 40 solide avant l'étape d'homogénéisation.